Avances Cardiol 2015;35(4):230-239

La memoria cardíaca en perspectiva: mecanismos e implicaciones clínicas

Heart memory in perspective: Mechanisms and clinical implications

Drs. Christopher A. Febres-Aldana[1], Ruth Fernández-Ruiz[1], Anthony J. Febres-Aldana[2], Antonio D'Alessandro Martínez[1,3]

[1]Cátedra de Fisiología Normal, Escuela de Medicina "Luis Razetti", Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela (UCV). [2]Laboratorio de Fisiología Molecular. Instituto de Medicina Experimental, Facultad de Medicina, (UCV). [3]Jefe del Departamento de Ciencias Fisiológicas, Instituto de Medicina Experimental, Facultad de Medicina, (UCV).

RESUMEN

La memoria cardíaca es una propiedad electrofisiológica que provee estabilidad en la propagación del impulso cardíaco. Se expresa como cambios electrofisiológicos persistentes en respuesta a variaciones en la velocidad y secuencia de activación. Además, es consecuencia de la adaptabilidad de sistemas macromoleculares que son responsables de conservar acoplada la masa miocárdica. La memoria de la onda T es una manifestación de este fenómeno. Una arritmia o un maracapasos artificial conducen a la inversión en la polaridad del complejo QRS. Si este patrón de activación anómalo persiste por largo tiempo, una vez que es recuperado el ritmo sinusal, el vector T cual define la polaridad de la onda T también se invierte y refleja la dirección y sentido del complejo QRS pasado. El mecanismo molecular involucra vías de señalización inducidas por angiotensina II en correspondencia a un patrón de estrés mecánico del miocardio. La densidad y cinética de corrientes de potasio, tales como I_{to} e I_k, y la reestructuración de las uniones gap en los miocitos cardíacos, son moduladas heterogéneamente en la pared transmural. Esto determina patrones de repolarización que pueden conducir a efectos adversos de fármacos antiarrítmicos e incrementar la probabilidad de muerte súbita inducida por marcapasos. Se presenta una revisión de los mecanismos electrofisiológicos y moleculares involucrados en la generación de la memoria cardíaca y sus implicaciones clínicas.

Palabras clave*: Arritmia, electrocardiografía, electrofisiología, marcapasos, memoria cardíaca.*

SUMMARY

The heart memory is an electrophysiological attribute that provides steadiness on the cardiac impulse propagation. It is manifested as persistent electrophysiological changes after variations in the cardiac conduction velocity and activation sequence. Moreover, it is based on the adaptability of macromolecular systems that are in control of keeping the myocardial mass coupled. T-wave memory is a manifestation of this phenomenon. QRS complex polarity is inverted by arrhythmias and artificial pacemakers. If this anomalous activation persists in time once sinus rhythm is recovered, the T-vector corresponding to T-wave polarity is also inverted and tracks the direction and sense of the QRS-vector previously induced. Molecular pathways for heart memory involve angiotensin-II downstream regulated by mechanical stress in myocardium. Modulation in density and kinetics of potassium currents, specifically I_{to} and I_k, and gap junction remodeling take place heterogeneously across the cardiac transmural wall. The final outcome includes changes in repolarization patterns that could lead to adverse effects of antiarrhythmic drugs and an increase in the likelihood of pacemaker-induced sudden death. In this article, we review novel concepts of the electrophysiological and molecular mechanisms that support heart memory and its clinical considerations.

Key words*: Arrythmia, electrocardiography, electrophysiology, cardiac pacing, cardiac memory.*

CORRESPONDENCIA
Christopher A. Febres-Aldana
Cátedra de Fisiología Normal, Instituto de Medicina Experimental, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela (UCV). Los Chaguaramos, 1033.
Email: chrisceo.gene@gmail.com

CONFLICTO DE INTERÉS
Sin conflicto de interés declarado.

AGRADECIMIENTOS
Los autores agradecen a la cátedra de fisiología normal de la escuela 'Luis Razetti' por su apoyo en la publicación de este manuscrito.

Recibido en: junio 08, 2015
Aceptado en: octubre 29, 2015

1. Introducción

La memoria cardíaca es un fenómeno que involucra factores relacionados con la conducción y electrofisiología del corazón y puede ser influenciada por factores mecánicos o estructurales tales como hipertrofia y fibrosis, factores neurogénicos incluyendo al sistema nervioso autónomo y drogas[1,2]. Las primeras evidencias de su existencia provienen de reportes de casos donde eran observados cambios en la polaridad de la onda T después de episodios transitorios de taquiarritmias[3,4]. Posteriormente, se demostró cómo la activación ventricular mediante fuentes externas de forma prolongada induce cambios persistentes en el electrocardiograma (ECG), persistentes a pesar de eliminar dicha fuente[5]. Este cambio requirió un largo tiempo para alcanzar su máximo efecto y persistió incluso después que la activación externa fue removida. El retorno a la secuencia de activación normal, por un tiempo también prolongado, es necesario para que la morfología de activación ventricular vuelva a la normalidad.

El bloqueo de la rama izquierda del haz de His (BRIHH) se asocia al fenómeno de "memoria de onda T", el cual constituye el ejemplo más representativo de la memoria cardíaca. Este es caracterizado por la presencia de una onda T invertida en las derivaciones DI, aVL y V6, inclusive al haber cesado el bloqueo. Si se induce este bloqueo por medio de un marcapasos externo, la inversión de la onda T progresa en las primeras horas de estimulación y alcanza el máximo después de 24 horas. El marcapasos es removido después de 96 horas, pero la onda T revierte su polaridad a la normalidad solo después de 120 horas (Figura 1). Existen evidencias de este fenómeno bajo otras condiciones patológicas[1,2,5-8]. En cada caso el vector de la onda T observado después de una activación ventricular recuerda al vector del QRS durante la activación previa. En este compilado se presenta una breve revisión de los mecanismos moleculares asociados al fenómeno de la memoria cardíaca, junto a sus implicaciones en arritmogénesis y evaluación electrocardiográfica.

2. Las uniones Gap: sinapsis neuronal-sinapsis cardíaca

Los mecanismos que gobiernan la memoria cardíaca presentan una fuerte similitud con los mecanismos de la memoria neural. En este sentido, la memoria cardíaca se clasifica como memoria a corto plazo y largo plazo. Mientras la memoria cardíaca a corto plazo cambia en un período de minutos a horas, la memoria a largo plazo persiste por períodos de días a semanas. Sin embargo, el aspecto clave que distingue los cambios a corto y largo plazo no es la duración, sino el mecanismo molecular involucrado. La memoria a corto plazo son debidos a la modulación de la actividad eléctrica de células cardíacas individuales o de la interacción célula-célula, mientras la memoria a largo plazo involucra la síntesis de proteínas y/o cambios estructurales[1,2,6,9,10].

La memoria cardíaca de la presencia de un marcapasos ventricular, arritmia ventricular, pre-excitación, o bloqueo intermitente de rama, resulta de un estímulo que conduce a un patrón de activación ventricular diferente al impuesto por el ritmo sinusal. Si bien esto, en un período variable de tiempo puede representar una explicación de la iniciación del impulso y activación miocárdica, desde el punto de vista de la historia previa de los latidos cardíacos, representa un evento raro. Si es recurrente, este evento raro puede generar cambios, en el curso de minutos a horas, en la densidad de las uniones Gap, tamaño del miocito, patrón de repolarización, corrientes iónicas, potencial de acción y onda T. Los datos sugieren que la memoria cardíaca reside en múltiples sistemas electrofisiológicos del corazón ("elementos de memoria"). La 4- aminopiridina, un bloqueador de la corriente de potasio I_{to}, previene la memoria cardíaca. Sin embargo, la administración de lidocaína, un bloqueador de canales de sodio, no la afecta, indicando que la inducción de memoria toma lugar solo con cambios electrofisiológicos específicos. Considerando la analogía con el sistema nervioso, los puntos de conexión de los miocitos resulta ser su sustrato lógico[1,2,6,9-11].

Las uniones Gap, las uniones adherentes, los desmosomas, los hemi-desmosomas, las adhesiones focales, las sinapsis químicas y las sinapsis

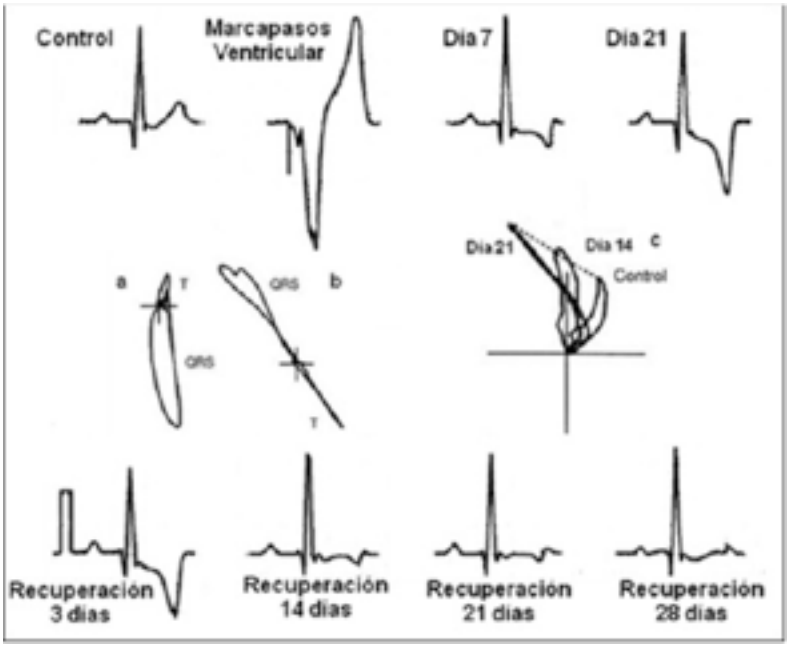

Figura 1. Evolución de la memoria cardíaca. En los paneles superiores (control, marcapasos ventricular, día 7 y día 21) se encuentran los ECG después de la exposición a un marcapasos ventricular más rápido que el ritmo sinusal en un 5 %, y algunos minutos después de retornar al ritmo sinusal a los 7 y 21 días. Nótese que el complejo QRS está invertido durante la exposición al marcapasos y la onda T en los siguientes ECG con ritmo sinusal comienza a invertirse progresivamente, siguiendo la dirección del complejo QRS inducido con el marcapasos. Las figuras abajo de estos ECG muestran el vectorcardiograma en la condición control (a; ritmo sinusal) y durante la exposición al marcapasos (b). El vector correspondiente al complejo QRS cambia en forma, ángulo y amplitud. En la figura inferior derecha (c) se muestra un alargamiento del vector de la onda T durante el ritmo sinusal a los 14 y 21 días de marcapasos ventricular. El vector de la onda T se ha movido en la dirección del QRS inducido por el marcapasos, y además presenta una mayor amplitud. En los paneles inferiores se muestran los ECG del mismo canino, a los 3, 14, 21 y 28 días después de haber culminado el experimento. Nótese como la onda T se vuelve positiva a los 21 días, retomando la morfología previa al marcapasos. Basado en [19].

inmunológicas, son todas estructuras complejas que permiten la conexión de membranas plasmáticas en una organización espacial y temporal definida, manteniendo la arquitectura tisular y sustentando la comunicación intercelular. Las uniones Gap son esencialmente agrupamientos de canales transmembrana que conectan el compartimiento citoplasmático de células vecinas, formando sitios de acoplamiento eléctrico de baja resistencia y conductos que permiten el intercambio de iones y moléculas pequeñas[12]. Debido a que el músculo cardíaco no es un verdadero sincitio eléctrico, la activación eléctrica requiere de la transferencia intercelular de iones[13]. Las uniones Gap son las estructuras subcelulares responsables de este proceso, constituyendo regiones especializadas que permiten la interacción de las membranas plasmáticas de miocitos cardíacos vecinos[12,14]. Su número, tamaño y distribución espacial, son determinantes de la propagación del impulso cardíaco. Diversos modelos han demostrado como las alteraciones de estos parámetros son los responsables de los trastornos de conducción que contribuyen a la arritmogénesis en condiciones patológicas como la insuficiencia cardíaca (IC)[13].

Las uniones Gap son contactos mediadores de la interacción eléctrica entre las células cardíacas. Por ende, es concebible que un repetido flujo de corriente en una misma dirección a través de estas uniones puede disminuir su resistencia, incluso amplificar el efecto electrotónico. La hipótesis de que el mecanismo de memoria cardíaca reside en las uniones Gap consiste en que "la memoria cardíaca es el resultado de una interacción célula-

célula que trata de mantener una relación fija entre la fase y el acoplamiento intercelular bajo variaciones de un estímulo externo"[1]. Las células tratan de compensar cualquier cambio en una fase diferente, ej. un estímulo externo, mediante cambios adaptativos compensatorios a nivel del acoplamiento intercelular[1,9].

El papel crucial de las uniones Gap en darle forma a la propagación del impulso cardíaco durante cada ciclo es solo entendible si se considera al miocardio como una red de osciladores electromecánicos que se comunican a través de canales. En el corazón, el patrón espacial de conectividad, entre otros factores, influencia la secuencia de activación. El fenómeno de memoria cardíaca, el cual se refiere a la tendencia del corazón a producir una respuesta persistente a un estímulo externo, se relaciona así con las uniones Gap. Este argumento gana fuerza con el conocimiento del mecanismo de memoria y aprendizaje del sistema nervioso.

En forma similar a una sinapsis, la eficacia de una unión Gap depende de la actividad de los miocitos cardíacos interconectados[9]. Es decir, mientras más se produzca un flujo de corriente a través del tiempo entre las células conectadas, la resistencia de la unión debe ser menor. Esto se traduce en que se favorecerá la propagación del impulso cardíaco siguiendo un patrón previo que se ha repetido durante un período largo de tiempo y si este cambia por un tiempo significativo, comenzará a favorecerse la propagación en este nuevo patrón. Además, la memoria cardíaca no ocurre cuando hay un mecanismo de auto-reforzamiento aislado; solo se estabiliza ante un patrón de activación que se repite. De acuerdo a esto, si el ritmo sinusal de un corazón normal permanece estable comienza a ser más persistente debido a la memoria; por otra parte, si un patrón de arritmia está presente por un tiempo significante, puede ser estabilizado cambiando el patrón dominante. En consecuencia, el patrón de activación cardíaco será determinado por el sitio de iniciación del impulso, el mapa cardíaco definido por las fibras especializadas en conducción y la demanda mecánica que toma lugar en el corazón. Además, la memoria cardíaca le da mayor estabilidad a un patrón de activación al disipar las pequeñas perturbaciones del sistema[1,9].

3. La memoria cardíaca en arritmogénesis

La memoria cardíaca tiene connotaciones fisiológicas que soportan un papel dual y antagónico en arritmogénesis. En la masa ventricular, la activación de una célula produce pequeñas corrientes que fluyen hacia las células contiguas a través de las uniones Gap en los discos intercalares. La velocidad de propagación del impulso cardíaco depende de diversos factores, incluyendo el número de uniones Gap existentes entre las fibras. Además, la velocidad de conducción es mayor en dirección longitudinal que en dirección transversa. Esta característica es denominada anisotropía. Cuando existe además tejido conectivo o fibroso intercalado entre las fibras se dificulta aún más la conducción, denominándose conducción anisotrópica no-homogénea[15,16]. La anisotropía fisiológica de la propagación del impulso cardíaco en el ventrículo es independiente del número de uniones Gap expresadas en el extremo final del miocito que en su borde lateral. De hecho, esta cantidad es casi la misma, siendo la resistencia intercelular lo que varía. En otras palabras, las uniones Gap tienen más resistencia en la dirección transversa que longitudinal[17].

Los miocitos cardíacos alcanzan con el desarrollo cardíaco una disposición espacial que favorece el flujo de corriente en una dirección más que en otra. Sin embargo, esto no explica por qué la resistencia intercelular al flujo de corriente es menor longitudinalmente. En este sentido, es probable que la constante transferencia de corriente haya condicionado la formación de uniones Gap, modulando sus canales (↑conductancia intercelular unitaria; g_j) y densidad (↑en la cantidad de canales en las uniones Gap; N_j) de manera que la resistencia intercelular sea menor en estas uniones. Cuando existe un cambio del patrón de activación normal, por ejemplo debido a una reentrada, el tejido reaccionará de tal forma que impedirá la propagación del frente de ondas, lo que puede conducir, por ejemplo, a su disipación espontánea al seguir una vía con alta resistencia intercelular e impidiendo la formación de la arritmia. Sin embargo, al romper una reentrada establecida durante un largo período de tiempo, las

probabilidades de formarse nuevamente durante la activación normal son elevadas debido a que las vías de propagación patológicas se ven más favorecidas (Figura 2). Esto puede ser reflejo del remodelado molecular de las uniones Gap: Un incremento de la N_j en los bordes laterales y/o disminución en el extremo longitudinal de los miocitos (a largo y mediano plazo), o un incremento de la probabilidad de apertura og_j de cada canal en las uniones laterales y/o su disminución en las uniones Gap longitudinales (a corto plazo).

4. La memoria de onda T

El fenómeno de memoria de onda T ha sido observado en modelos experimentales de marcapasos ventriculares[5,18]. Clínicamente, puede ser evidenciado en pacientes a los que les es implantado un marcapasos en modo DDD y AAI, o en pacientes que padecen síndromes de pre-excitación y son sometidos a ablación de una vía accesoria[19,20]. En todos los casos, los cambios en el vector T (evidenciado en el ECG como cambios morfológicos de la onda T), el vector azimut de la T, así como la relación entre la amplitud de voltaje del vector QRS/vector T, correspondían bien con la activación ventricular anormal previa, siendo inclusive parámetros definitorios de la magnitud de la memoria cardíaca[5,18-20]. Los conceptos explorados hasta ahora se han enfocado en la propagación del impulso cardíaco. Sin embargo, estono explica porque el vector T "recuerda" al vector QRS de una arritmia o bloqueo de rama previo. Para comprender este fenómeno, es necesario tomar en cuenta otras nociones de electrofisiología cardíaca.

En el miocardio ventricular existen múltiples fuentes de heterogeneidad eléctrica, tanto a nivel celular como tisular, las cuales pueden tener bases funcionales, estructurales o dinámicas. Así, el ventrículo izquierdo puede ser imaginado como un elipsoide truncado compuesto de zonas circulares interconectadas, pero eléctricamente distintas[21]. La repolarización de células vecinas en tiempos diferentes es conocida como dispersión espacial de la repolarización (DER). Un incremento en la DER ha sido ligado al desarrollo de arritmias y muerte súbita[22]. Los fenotipos electrofisiológicos heterogéneos de las células dentro de las diferentes cámaras cardíacas crean una DER bajo condiciones normales. Algunas condiciones patológicas, como el síndrome de QT largo y laIC, pueden amplificarla[23]. Habitualmente, los miocitos aislados del epicardio poseen una duración del potencial de acción (DPA) menor que las células del miocardio medio. El acoplamiento intercelular mediante las uniones Gap

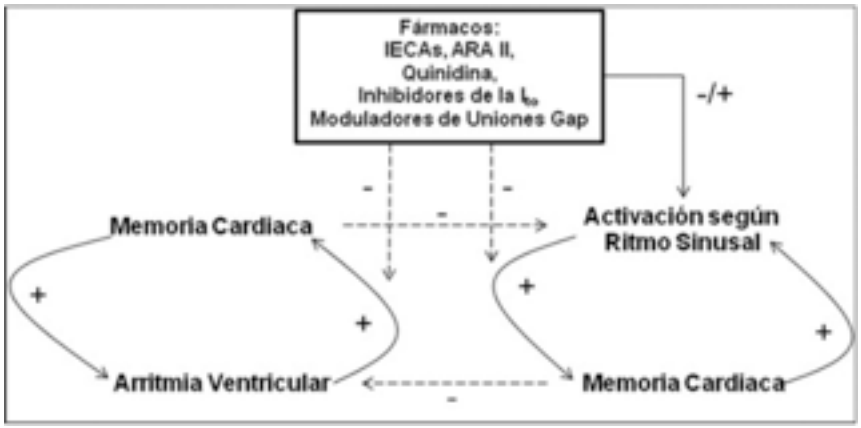

Figura 2. Importancia clínica de la memoria cardíaca. Un patrón de activación ventricular que sea determinado ya sea por el ritmo sinusal o una arritmia ventricular es capaz de reforzar esa vía de propagación, esto se relaciona con la inhibición o menor conductancia en otras direcciones de propagación. El fenómeno de memoria cardíaca constituye un mecanismo de defensa para impedir la aparición de arritmias, sin embargo, cuando una arritmia se establece por cierto tiempo es capaz de afianzarse por el mismo mecanismo. Desde el punto de vista farmacológico, existen diversas drogas que son capaces de inhibirla: 1) Bloqueadores de la vía de angiotensina (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, IECAs; antagonistas del receptor de angiotensina II, ARA II), 2) Bloqueadores de la corriente Ito, como la quinidina, y 3) Moduladores de uniones Gap.

atenúa estas heterogeneidades entre el epicardio y el miocardio medio. Así, las heterogeneidades electrofisiológicas transmurales son determinadas *in vivo* por dos factores opuestos: 1) la variación de las características iónicas de las células en la pared ventricular, y 2) la conexión intercelular mediante las uniones Gap[23]. Por otra parte, la transferencia de corriente iónica entre células vecinas puede conducir a cambios característicos del potencial de acción. Específicamente, si dos células acopladas tienen diferentes DPA, la transferencia bidireccional de corriente tiende a retardar la repolarización en la célula con una DPA relativamente más corta y a acelerar la repolarización en la célula con el DPA relativamente más larga. La magnitud de este efecto dependerá del grado de acoplamiento intercelular. La DER puede ser enmascarada en el contexto de un acoplamiento con baja resistencia celular y desenmascarada por un incremento de la resistencia del acoplamiento.

La onda T observada en el ECG representa la repolarización ventricular (fase 3; corriente rectificadoras tardías de potasio Ik, Ik_s, Ik_r, Ik_{ur}) y es positiva en varias derivaciones electrocardiográficas, por ejemplo aVL. El signo de las deflexiones de las ondas despolarizantes (atrios –onda p- y ventrículos –complejo QRS-) en el ECG dependerá de la dirección y sentido de los vectores cardíacos, los cuales apuntan por convención de superficies tisulares negativas en su lado extracelular (despolarizadas)hacia superficies tisulares positivas en ese mismo lado (no despolarizadas). La onda T es positiva en aVL bajo condiciones normales porque la repolarización comienza primero en epicardio cuando aún el endocardio esta despolarizado. La DPA es menor en el epicardio debido a que las propiedades de recuperación en el ventrículo normal están relacionadas inversamente con la secuencia de activación, la cual procede desde el endocardio hasta el epicardio, y a que las corrientes repolarizantes son mayores con respecto a aquellas encontradas en el endocardio. Además, dado que el endocardio se encuentra mejor acoplado que el epicardio, resultado de una mayor expresión de conexina 43(Cx-43), su mayor DPA se ve determinada por los efectos electrotónicos del acoplamiento. Es decir, las células M del miocardio medio con una DPA larga están mejor acopladas con miocitos de endocardio que de epicardio[22,24].

La secuencia de activación y las propiedades de recuperación están fuertemente asociadas. Al parecer, las áreas del ventrículo que son activadas tempranamente tienen un mayor período refractario y aquellas activadas tardíamente tienen un menor período refractario, lo cual puede ser un mecanismo de protección para la formación de reentradas. En diferentes modelos, cuando el sitio de estimulación ha sido cambiado junto a una nueva secuencia de activación, la secuencia de repolarización también cambia pero no necesariamente ocurre en la dirección opuesta a la activación, como ocurriría normalmente[22]. Ciertamente, ha sido sugerido que la atenuación de corrientes repolarizantes en el epicardio en estas circunstancias, por tanto la configuración de las ondas T, son el mero resultado de movimientos iónicos intercelulares mediante las uniones Gap. Una dirección de propagación establecida en cierto tiempo es capaz de facilitar o conservar un patrón de flujo de corriente electrotónica intercelular, un efecto dependiente de cambios en la conductancia intercelular y las propiedades anisotrópicas del tejido cardíaco[17]. Dichas interacciones electrotónicas son posibles dado que los microdominios de uniones Gap no contienen la maquinaria macromolecular para originar potenciales de acción, facilitando el equiparado de los potenciales de membrana además de dar origen a un potencial de acción promedio entre los miocitos acoplados.

La onda T esta invertida en el ejemplo planteado porque la repolarización debe comenzar primero en el endocardio y luego en epicardio. Si el evento antecesor fue un BRIHH, el nuevo patrón de activación establecido durante el bloqueo (desde el epicardio hacia el endocardio) debió inducir un cambio en el nivel de acoplamiento intercelular de tal forma que al restablecer el ritmo sinusal, la activación normal del miocardio (endocardio hacia epicardio) conduce a una reorientación de las corrientes electrotónicas, generando que la DPA en el epicardio ahora es mayor en comparación a la DPA del epicardio de la situación previa del bloqueo y la DPA en el endocardio ahora es menor,

comenzando la repolarización en el epicardio más tardíamente o simultáneamente que el endocardio. Esto cambia la dirección del vector de repolarización ventricular y justifica así la inversión de la onda T observada. Como es de esperarse, la inversión de la onda T desaparecerá a medida que el acoplamiento intercelular es adaptado nuevamenteal patrón de activación inducido por el nodo sinusal. El hecho puede ser analizado al revés; si se observa la onda T inmediatamente después a la colocación de un marcapasos ventricular artificial, se aprecia que su amplitud de voltaje es mucho mayor la que correspondería a la condición control (ritmo sinusal) (Figura 3).

5. Mecanismos moleculares

Una cuestión respecto a la memoria cardíaca es definir cuáles son los mecanismos moleculares que la sustentan (Figura 3). Se han reconocido diversas intervenciones que resultan en la inhibición la memoria cardíaca. Entre estas, el bloqueo de la vía de señalización inducida por la angiotensina II y el bloqueo de la corriente repolarizante I_{to} con el fármaco 4- aminopiridina, son las mejor demostradas. La densidad de la corriente I_{to} en los miocitos cardíacos ventriculares de epicardio izquierdo, es reducida por la colocación de un marcapasos de forma crónica. Por otra parte, la exposición de los miocitos cardíacos de una misma localización a angiotensina II, sin ser sometidos a un marcapasos, también produce reducción de la memoria cardíaca. Esto se ha relacionado con otros hallazgos que indican la co-localización de la subunidad α del canal Kv4.3 (responsable de la I_{to}) con el receptor AT1 (receptor tipo 1 de angiotensina), siendo capaces de co-inmunoprecipitar. La subunidad accesoria KChIP2, la cual influencia la magnitud y cinética de la I_{to}, también forma parte de este complejo macromolecular. La exposición a angiotensina II conduce a la internalización de este complejo. Así, las propiedades del sistema de compuerta de los canales Kv4.3 cambian hacia una activación del canal a potenciales más positivos y a una cinética de inactivación más lenta. La angiotensina II, en conjunto con un incremento en la producción de radicales libres local, conduce a la degradación del factor de transcripción CREB, lo cual condiciona una menor expresión de KChIP2[25]. Estos cambios resultan en una pérdida de la corriente I_{to}[2].

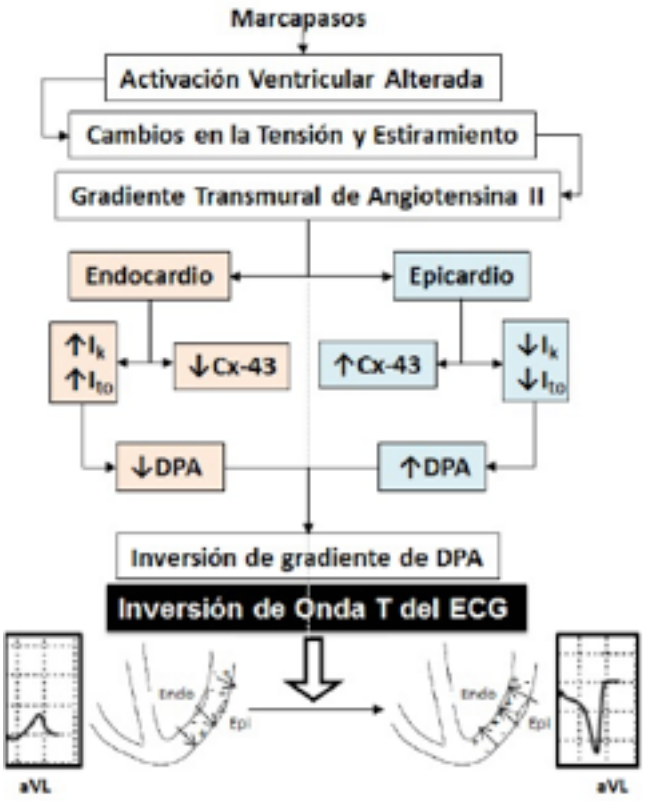

Figura 3. Mecanismo de memoria de onda T inducida por marcapasos ventricular. La expresión deCx-43 disminuye en regiones epicárdicas y endocárdicas provenientes de corazones sometidos a un marcapasos ventricular, perdiendo así el gradiente fisiológico de expresión transmural de esta conexina. Esto genera una disminución del acoplamiento intercelular sobre los miocitos cardíacos del endocardio, disminuyendo así la DPA en mayor proporción que el epicardio. La disminución de las corrientes repolarizantes (I_k, I_{to}) en el epicardio contribuye también a este evento, que en conjunto conducen al inicio de la repolarización ventricular en endocardio, así a la inversión de la onda T vista en el ECG, aVL por ejemplo. En ambos casos, el sentido del vector de repolarización (convención física) es opuesto al sentido de repolarización "fisiológica". DPA, duración del potencial de acción; Cx-43, conexina 43.

En el epicardio, durante el cambio de secuencia de activación miocárdica (BRIHHó marcapasos ventricular), la tensión en la pared ventricular se redistribuye de manera tal que pasa a ser mayor en comparación con la situación previa. En primera instancia, esto conduce a una mayor síntesis

transmural local de angiotensina II, la cual es capaz de prolongar la repolarización y reducir la muesca del potencial de acción (fase 1) al atenuar la corriente I_{to}, sin embargo, todavía no es afectada la síntesis de ARN_m del Kv4.3 (memoria a corto plazo). Estas acciones son bloqueadas por los antagonistas del receptor AT-1[26,27]. En el endocardio, el bloqueo del receptor AT-1 acelera la repolarización, induciendo un potencial de acción con una fase 1 más acentuada y un incremento de la I_{to}. Estos fenómenos son consistentes con un gradiente de concentración transmural (desde endocardio hacia el epicardio) de angiotensina II. A medida que la propagación nueva persiste, la densidad de la corriente I_{to} en el epicardio disminuye debido a una disminución en la síntesis del ARN_m de Kv4.3 y de su subunidad β regulatoria (memoria a largo plazo)[28]. Los cambios electrofisiológicos que involucran a otros canales, por ejemplo la corriente I_{caL} debida a la apertura de canales tipo-L, no muestran modificaciones en términos de densidad pero su activación acontece a potenciales más positivos, sus constantes de inactivación son mayores y la corriente repolarizanteI_{kr} es reducida en el epicardio. Estos eventos se conjugan y producen un alargamiento de la DPA en el epicardio, el comienzo de la repolarización más tempranamente desde el endocardio hacia el epicardio y, por tanto, la inversión de la onda T en el ECG[2].

El remodelado de las uniones Gap en la memoria cardíaca fue estudiado en un modelo de ratón. La colocación de un marcapasos en la superficie epicárdica del ventrículo derecho mediante una aproximación subdiafragmática, produjo una contracción desincronizada del ventrículo izquierdo. La colocación del marcapasos por solo 6 horas a un índice de 10 %- 15 % más rápido que el ritmo sinusal resultó en una reducción significativa de la inmunoseñal de la Cx-43 localizada en la membrana de miocitos localizados en regiones endocárdicas de la pared libre del ventrículo izquierdo. Además se observó una reducción en la transcripción y estabilidad de suARN_m, la redistribución de las proteínas de las uniones Gap y la disrupción del proceso de degradación de Cx-43. Normalmente, el gradiente fisiológico de expresión de la Cx-43 se orienta desde el endocardio hacia epicardio. Sin embargo, en este experimento, este gradiente de expresión de la Cx-43 desapareció, debido a la disminución de la inmunoseñal de Cx-43 en endocardio. Esto puede conducir a un incremento de la DER en la zona y a un acortamiento de la DPA en comparación con el epicardio. En otro modelo, pero de caninos, la ablación por radiofrecuencia de la rama izquierda del haz de His condujo a la lateralización de la Cx-43, lo cual se asoció a una reducción de la velocidad de conducción y a cambios en la DPA. La lateralización de la señal de la Cx-43 y las alteraciones electrofisiológicas en el modelo de BRIHH estuvieron limitadas a regiones epicárdicas de la pared ventricular izquierda[29]. Si estos cambios son consecuencia de modificaciones en el eje de acción de la angiotensina de manera local o no, permanece por ser determinado.

7. Implicaciones clínicas

Anormalidades en la secuencia de activación eléctrica son manifestaciones comunes de una amplia variedad de condiciones que incluyen isquemia, hipertrofia e IC. Los marcapasos ventriculares artificiales son la principal terapia de los trastornos del sistema de conducción, cuales juntos a focos ectópicos constituyen una causa importante de activación ventricular anormal. En diversos estudios clínicos, se aprecia de forma indirecta como el remodelado eléctrico del miocardio podría conducir a consecuencias clínicas adversas.

En un estudio, pacientes con fibrilación atrial fueron sometidos a un procedimiento de ablación del nodo AV. Precedente a la ablación, la mayoría de estos pacientes tuvieron un largo período de taquicardia irregular. Después de la ablación, les fue programado un ritmo de marcapasos ventricular lento. El remodelado eléctrico adverso durante la fibrilación atrial seguido de bradicardia persistente, creó un sustrato para el desarrollo de arritmias ventriculares, lo cual incrementó su mortalidad y morbilidad[30,31].

La presencia de marcapasos ventriculares en pacientes con síndrome de nodo enfermo incrementó la heterogeneidad de la repolarización ventricular, lo cual estuvo en relación a un remodelado eléctrico adverso[32].

En el estudio DAVID, los pacientes con marcapasos ventricular tenían mayor incidencia de descompensación de la función ventricular e incremento de la mortalidad[33].

La activación disincrónica reduce la eficiencia mecánica de los ventrículos. El retorno a una activación eléctrica sincronizada mediante un marcapasos resincronizador revierte el remodelado estructural y mejora la capacidad funcional, la calidad de vida y la supervivencia de estos pacientes[34].

La memoria cardíaca constituye un fenómeno común, aunque no es reconocido frecuentemente en la práctica diaria. El mecanismo molecular que la sustenta puede condicionar alteraciones en la acción de fármacos antiarrítmicos, con una disminución en su eficacia y un potencial incremento de efectos pro-arrítmicos[26]. Debido a que la memoria cardíaca puede mimetizar inversiones de onda T típicas de isquemia miocárdica y otras condiciones relacionadas con remodelado estructural, la diferenciación entre estos dos eventos es importante. Aunque no hay criterios electrocardiográficos oficiales para distinguirlas, se ha propuesto que la combinación de una onda T positiva en aVL, positiva o isoeléctrica en DI y que la mayor onda T invertida de cualquier derivación precordial sea más profunda que en DIII tiene una sensibilidad del 92 % y especificidad del 100 % para memoria cardíaca, permitiendo la discriminación de isquemia precordial[35,36]. Sin embargo, estos criterios pueden variar dependiendo de la localización de la fuente que promovió la activación ventricular anormal[19]. Además, fue demostrado que la memoria cardíaca puede conducir a la pseudonormalización de la T si el fenómeno se presenta en pacientes con previas anormalidades primarias de la onda T[37].

8. Conclusiones

La memoria cardíaca es un concepto novedoso en la electrofisiología cardíaca que abarca múltiples mecanismos. Este no es frecuentemente utilizado en la práctica clínica de internistas, cardiólogos y, en ocasiones, electrofisiólogos. Diversos estudios indican cómo el remodelado eléctrico generado durante este proceso determina respuestas cardíacas específicas que son relevantes en patologías de importancia clínica. A pesar de que en esta última década se ha intentado discernir sus eventos moleculares y tisulares, aún quedan muchos aspectos sin resolver que limitan su aplicabilidad. El fenómeno de memoria de la onda T es quizás el único evento de memoria cardíaca ampliamente validado clínicamente, por lo que debe ser considerado en la interpretación de los trastornos de dicha deflexión electrocardiográfica. La dirección del vector T recuerda a la dirección del vector QRS cuando se activa el miocardio desde una fuente diferente a la prevalente por largo tiempo y se debe a cambios en la conductancia intercelular. El corazón recuerda la secuencia de activación pasada durante la repolarización cuando una nueva secuencia de propagación es impuesta. De esta forma, la interpretación de una onda T invertida o pseudonormalizada no debe estar sesgada a un evento de causa-efecto por isquemia o hipertrofia, sino que también se debe considerar la posibilidad de que sea consecuencia de una arritmia o un bloqueo de rama pasado. La teoría del mecanismo de memoria cardíaca debe ser refinada.

REFERENCIAS

1. Krishnan J, Sachdeva G, Chakravarthy VS, Radhakrishnan S. Interpreting voltage-sensitivity of gap junctions as a mechanism of cardiac memory. Math Biosci. 2008;212:132-148.
2. Rosen MR, Cohen IS. Cardiac memory ... new insights into molecular mechanisms. J Physiol. 2006;570:209-218.
3. GM. Transient Inverted T Waves after Paroxysmal Tachycardia. Br Heart J. 1942;4:149-152.
4. Campbell M. Inversion of T Waves after Long Paroxysms of Tachycardia. Br Heart J. 1942;4:49-56.
5. Rosenbaum MB, Blanco HH, Elizari MV, Lázzari JO, Davidenko JM. Electrotonic modulation of the T wave and cardiac memory. Am J Cardiol. 1982;50:213-222.
6. Rosen MR. The heart remembers: Clinical applications. Lancet. 2001;357:468-471.
7. Shenoy C, Sattur S. The heart remembers. Am J Med. 2006;119:837-838.
8. Sovari AA, Farokhi F. When the heart remembers. Am J Emerg Med. 2007;25:831-833.
9. Rosen MR, Binah O, Marom S. Cardiac memory

and cortical memory: Do learning patterns in neural networks impact on cardiac arrhythmias? Circulation. 2003;108:1784-1789.

10. Shvilkin A, Danilo P Jr, Wang J, Burkhoff D, Anyukhovsky EP, Sosunov EA, et al. Evolution and resolution of long-term cardiac memory. Circulation. 1998;97:1810-1817.
11. Prinzen FW, Vernooy K, Cornelussen RN. Cardiac memory and cortical memory. Circulation. 2004;109:e226.
12. Severs NJ. Gap junction remodeling in heart failure. J Card Fail. 2002;8:S293-299.
13. Saffitz JE, Douglas P. Zipes Lecture. Biology and pathobiology of cardiac connexins: from cell to bedside. Heart Rhythm. 2006;3:102-107.
14. Severs NJ. The cardiac muscle cell. Bioessays. 2000;22:188-199.
15. Rohr S. Role of gap junctions in the propagation of the cardiac action potential. Cardiovasc Res. 2004;62:309-322.
16. Kléber AG, Rudy Y. Basic mechanisms of cardiac impulse propagation and associated arrhythmias. Physiol Rev. 2004;84:431-488.
17. Saffitz JE, Davis LM, Darrow BJ, Kanter HL, Laing JG, Beyer EC. The molecular basis of anisotropy: role of gap junctions. J Cardiovasc Electrophysiol. 1995;6:498-510.
18. Yue-Chun L, Li-Sha G, Xue-Qiang G, Peng C, Lian-Pin W, Peng-Lin Y, et al. Establishment of a canine model of cardiac memory using endocardial pacing via internal jugular vein. BMC Cardiovasc Disord. 2010;10:30.
19. Shvilkin A, Bojovic B, Vajdic B, Gussak I, Zimetbaum P, Josephson ME. Vectorcardiographic determinants of cardiac memory during normal ventricular activation and continuous ventricular pacing. Heart Rhythm. 2009;6:943-948.
20. Wecke L, Poçi D, Schwieler J, Johansson B, Edvardsson N, Lundahl G, et al. Vectorcardiography shows cardiac memory and repolarization heterogeneity after ablation of accessory pathways not apparent on ECG. Int J Cardiol. 2013;166:152-7.
21. Jaffrin F, Goubel F (eds). Biomécanique des Fluides et des Tissus – Paris. Masson, 1998.
22. Wolk R, Cobbe SM, Hicks MN, Kane KA. Functional, structural, and dynamic basis of electrical heterogeneity in healthy and diseased cardiac muscle: Implications for arrhythmogenesis and anti-arrhythmic drug therapy. Pharmacol Ther. 1999;84:207-231.
23. Poelzing S, Rosenbaum DS. Nature, significance, and mechanisms of electrical heterogeneities in ventricle. Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol. 2004;280:1010-1017.
24. Conrath CE, Wilders R, Coronel R, de Bakker JM, Taggart P, de Groot JR, et al. Intercellular coupling through gap junctions masks M cells in the human heart. Cardiovasc Res. 2004;62:407-14.
25. Ozgen N, Lau DH, Shlapakova IN, Sherman W, Feinmark SJ, Danilo P Jr, et al. Determinants of CREB degradation and KChIP2 gene transcription in cardiac memory. Heart Rhythm. 2010;7:964-70.
26. Jeyaraj D, Ashwath M, Rosenbaum DS. Pathophysiology and clinical implications of cardiac memory. Pacing Clin Electrophysiol. 2010;33:346-52.
27. Jeyaraj D, Wilson LD, Zhong J, Flask C, Saffitz JE, Deschênes I, et al. Mechanoelectrical feedback as novel mechanism of cardiac electrical remodeling. Circulation. 2007;115:3145-55.
28. Libbus I, Rosenbaum DS. Transmural action potential changes underlying ventricular electrical remodeling. J Cardiovasc Electrophysiol. 2003;14:394-402.
29. Kontogeorgis A, Kaba RA, Kang E, Feig JE, Gupta PP, Ponzio M, et al. Short-term pacing in the mouse alters cardiac expression of connexin43. BMC Physiol. 2008;8:8.
30. Geelen P, Brugada J, Andries E, Brugada P. Ventricular fibrillation and sudden death after radiofrequency catheter ablation of the atrioventricular junction. Pacing Clin Electrophysiol. 1997;20(2 Pt 1):343-8.
31. Darpö B, Walfridsson H, Aunes M, Bergfeldt L, Edvardsson N, Linde C, et al. Incidence of sudden death after radiofrequency ablation of the atrioventricular junction for atrial fibrillation. Am J Cardiol. 1997;80:1174-7.
32. Wecke L, Rubulis A, Lundahl G, Rosen MR, Bergfeldt L. Right ventricular pacing-induced electrophysiological remodeling in the human heart and its relationship to cardiac memory. Heart Rhythm. 2007;4:1477-86.
33. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, Greene HL, Hallstrom AP, Hsia H, et al. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. JAMA. 2002;288:3115-23.
34. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. N Engl J Med. 2005;352:1539-49.
35. Chen-Scarabelli C, Scarabelli TM. T-wave inversion: cardiac memory or myocardial ischemia? Am J Emerg Med. 2009;27:898.e1-4.
36. Recke SH. Cardiac memory of the ECG following ventricular pacing. Herz 2009;34:324-6.
37. Chiale PA, Pastori JD, Garro HA, Faivelis L, Ianovsky O, Sánchez RA, et al. Reversal of primary and pseudo-primary T wave abnormalities by ventricular pacing. A novel manifestation of cardiac memory. J Interv Card Electrophysiol. 2010;28:23-33.